

# Proton pump inhibitorを用いての新しい消化器癌治療戦略

著者	太田 哲生
著者別表示	Ohta Tetsuo
雑誌名	平成11(1999)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	1997-1999
ページ	4p.
発行年	2000-03
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00050726">http://doi.org/10.24517/00050726</a>



# Proton pump inhibitorを用いての 新しい消化器癌治療戦略

課題番号 09671290

平成9年度—平成11年度科学研究費補助金  
基盤研究 (C)(2) 研究成果報告書

平成12年3月

研究代表者 太田哲生  
(金沢大学医学部第二外科助教授)



8000-89071-2

## ● はしがき

Vacuolar-type proton pump (Vacuolar-type H<sup>+</sup>-ATPase, 以下V-ATPase)は、ミトコンドリアに存在するF-type proton pumpや胃の壁細胞に存在するP-type proton pumpに次ぐ第三のproton pumpとして近年見いだされたもので、真核細胞の液胞, lysosome, endosomeなどの細胞内膜系に分布し、各オルガネラの微小環境を酸性に保つ役割を担っていることが知られている。我々も最近、固形癌のなかでも最も悪性度の高いことで知られている膵癌由来の癌細胞株やヒト膵癌組織中にV-ATPaseが過剰発現しているのを蛋白ならびにmRNAレベルで確認した。このV-ATPaseがヒト癌組織中に強く発現しているのを指摘したのは内外で我々がはじめてであり、V-ATPaseはprotonの移動を通して癌細胞が円滑に増殖・浸潤していくのに至適な環境作りをしている可能性を指摘したのであった。

ところで、V-ATPaseの特異的阻害剤であるbafilomycin A1はStreptomyces griseusから分離された16員環マクロライド系抗生物質である。このbafilomycin A1はnanomolar (nM)レベルの濃度で種々の培養細胞に対して濃度依存性にその増殖を抑制することが知られている。しかも、bafilomycin A1に対する感受性は正常細胞よりもtransformationした細胞ほど高いことも報告されており、正常細胞と癌細胞とのbafilomycin A1に対する感受性の差は十分に癌治療の標的になりうると思われた。そこで、我々はまずヒト膵癌細胞株Capan-1を用いて、bafilomycin A1の癌増殖能に及ぼす影響をin vitroおよびin vivoの実験で検討した。その結果、bafilomycin A1はアポトーシスを介して効率よくCapan-1細胞の増殖を抑制することを見出し、液胞型プロトンポンプ阻害剤を用いた新しい膵癌の治療戦略の可能性を示したのであった。そこで、本研究ではこれまでの成績をもとに、分化度の違ういく

つもの膵癌細胞株や大腸癌細胞株を用いて、bafilomycin A1 に対する感受性をさらに詳細に検討するとともに、bafilomycin A1によるアポトーシス誘導の機序を分子生物学的レベルで解明することを目的として本研究に着手した。ここに、3年間の研究成果を報告する。

平成12年3月

太田哲生 記

## 研究組織

研究代表者：太田哲生（金沢大学医学部助教授）

研究分担者：萱原正都（金沢大学医学部講師）

## 研究経費

平成 09 年度 1,400 千円

平成 10 年度 500 千円

平成 11 年度 1,300 千円

合計額 3,200 千円

## 研究発表

（1）学会誌等

○T Ohta, M Numata, et al.: Expression of 16 kDa proteolipid of vacuolar-type H<sup>+</sup>-ATPase in human pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 73, 1996, 1511-1517

○太田哲生, 荒川 元, 他, Proton Pump Inhibitor を用いた新しい膵癌治療戦略の可能性について, *癌と化学療法*, 23, 1996, 1660-1664

○太田哲生, 中川原寿俊, 他, Protease inhibitor および proton pump inhibitor を用いた膵癌治療に対する新しい制癌治療戦略, *日本消化器外科学会*, 29, 1996, 888-892

○太田哲生, 荒川 元, 他, 膵癌におけるアポトーシス, *胆と膵*, 18, 1997, 67-72

○太田哲生, 田島 秀宏, 他, 進行膵癌における新しい周術期補助化学療法の可能性について, *胆と膵*, 19, 1998, 579-587

○T Ohta, H Arakawa, et al.: Bafilomycin A<sub>1</sub> induces apoptosis in the human pancreatic cancer cell line capan-1. *J. Pathol.*, 185, 1998, 324-330